

Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Halskranke, Basel
Vorsteher: Prof. E. Lüscher

1954

**Die Wirksamkeit des Penicillins in der Verhütung
und Behandlung schwerer akuter Mittelohrentzündungen,
der Mastoiditis und der intrakraniellen Komplikationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
GUIDO GENTINETTA
von Bratsch

1954
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Halskranke, Basel
Vorsteher: Prof. E. Lüscher

**Die Wirksamkeit des Penicillins in der Verhütung
und Behandlung schwerer akuter Mittelohrentzündungen,
der Mastoiditis und der intrakraniellen Komplikationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
GUIDO GENTINETTA
von Bratsch

1954
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. *E. Lüscher*
Tag der Promotion: 18. Juni 1954

Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
84. Jahrgang 1954, Nr. 48, Seite 1331

Die allgemeine Anwendung von Sulfonamiden in der Behandlung der Otitis media acuta, welche ungefähr in den Jahren 1940 bis 1941 begann, brachte insbesondere für die Verhütung und Heilung ihrer Komplikationen vollständig neue Aussichten. Die Heilerfolge dieser Chemotherapie waren bei der akuten Mittelohrentzündung sehr gut, und die Komplikationen wurden viel seltener. Die bei *Lüscher* und *Iselin* beschriebenen Statistiken ergaben ein Sinken der Operationsfrequenz von 32% im Vergleich zur Zeit vor der Chemotherapie, während sich die Heilungsaussichten durch ein Sinken der Mortalität von 2,2% auf 0,9% besserten. Ähnliche Ergebnisse wurden in zahlreichen größeren Statistiken verschiedener Autoren mitgeteilt (Schrifttum bei *Lüscher* und *Iselin*). So berichtet z. B. *House* im Jahre 1946 über den großen Erfolg der Sulfonamidtherapie bei den akuten Mittelohrentzündungen. Es kamen 1935 45,9% der Otitiden zur Mastoidektomie, während seit der Einführung der Sulfonamide nur noch 17,6% der Otitiden eine Mastoiditis aufwiesen. Die Mortalität betrug nach diesem Autor 5,4% der Fälle vor der Chemotherapie, während dieselbe auf 2,6% seit der Anwendung von Sulfonamiden abfiel. Von 89,4% Todesfällen bei otogener Meningitis gingen diese seit der Anwendung der neuen Therapie auf 14,3% zurück.

Die Einführung der systematischen Penicillintherapie im Einzugsgebiet der Basler Ohrenklinik in den Jahren 1948–1949 brachte eine nochmalige Besserung der Heilungsergebnisse der Otitis media acuta sowie eine noch bessere Verhütungs- und Behandlungsmöglichkeit ihrer Komplikationen.

Seit der Anwendung des Penicillins und in der Folgezeit der

weiteren Antibiotica sind bereits verschiedene große Statistiken über die Erfolge der Antibiotica in der Behandlung der akuten Mittelohrentzündung erschienen. So fanden *Grebelius* und *Sjöberg* als Komplikation der mit Penicillin behandelten Otitiden nur noch 2,6% Mastoiditiden. *Riskaer* und *Ipsen* verzeichneten keinen Fall von Mastoiditis bei 195 mit Penicillin behandelten Fällen, während *Gulsvik* noch 2,15% Mastoiditiden bei 189 Otitiden unter Penicillinbehandlung nachwies.

Trotz dieser großen Erfolge waren zunächst gleich wie für die Behandlung mit Sulfonamiden die Ansichten über den Zeitpunkt der Anwendung der Antibiotica noch geteilt. Eine Anzahl Kliniker setzte sich von Anfang an für eine systematische chemotherapeutische Frühbehandlung der schweren akuten Mittelohrentzündung ein, während andere, besonders aus Furcht vor einer Verschleierung des Krankheitsbildes, eine antibiotische Behandlung erst bei drohender oder bereits eingetretener Komplikation empfahlen. Wir werden im Folgenden zu dieser Frage Stellung nehmen, obwohl sich die Frühbehandlung fast allgemein durchgesetzt hat. Unsere Arbeit, welche eine Weiterführung derjenigen von *Lüscher* und *Iselin* bedeutet, betrifft die Fälle von Otitis media acuta sowie ihrer Komplikationen, welche in den Jahren 1949–1952 in der Basler Klinik hospitalisiert wurden. Es handelt sich dabei meistens um Fälle, welche einen schweren Verlauf nahmen bzw. schon mit Komplikationen in die Klinik eingewiesen wurden. In dieser Zeitperiode hatte die Chemo- bzw. Biotherapie der akuten Mittelohrentzündung im Einzugsgebiet der Basler Ohrenklinik allgemeinen Eingang gefunden, insbesondere dürften alle oder fast alle Kinderärzte sie systematisch herangezogen haben. Dabei spielte die Penicillinbehandlung die Hauptrolle. Immerhin ergaben unsere Feststellungen in der Klinik und Poliklinik, daß auch oft noch Sulfonamide allein zur Anwendung kamen oder Penicillin erst dann, wenn die Sulfonamide wirkungslos blieben. Andere Antibiotica traten noch ganz zurück und wurden erst in den letzten zwei Jahren in vermehrtem Maß gebraucht. Die Zeitspanne der in dieser Arbeit berücksichtigten 4 Jahre kann daher mit einem gewissen Recht als Ausdruck der Penicillinbehandlung betrachtet und den früheren Jahren als solche gegenübergestellt werden. In diesem Sinn sprechen wir im folgenden von den Jahren der Behandlung mit Penicillin. Da *Lüscher* von Anfang an Anhänger einer Frühbehandlung der schweren Mittelohrentzündung mit Chemo- bzw. Biotherapie war, fand die frühe Anwendung durch die Aerzteschaft auch stets von seiten der Klinik ihre Unterstützung.

Im Gegensatz zu den Statistiken von *Gulsvik*, *Sjöberg*, *Riskaer* und andern beschränkt sich unsere Statistik nicht nur auf Krankheitsfälle ohne Komplikation, sondern umfaßt auch Patienten, die bereits mit einer Mastoiditis oder einer intrakraniellen Komplikation auf die Klinik eingewiesen wurden. Damit erklärt sich der große Unterschied der Operationsfrequenz, welcher zwischen anderen Kliniken und uns besteht, da in diesen Statistiken die bereits operationsreifen Mastoiditiden bei Eintritt in die Klinik nicht aufgeführt sind.

Wir werden uns im folgenden zunächst statistisch mit der Auswirkung der Penicillinbehandlung auf die Zahl der eingewiesenen Fälle, die Operationsfrequenz und die Häufigkeit der Komplikationen befassen. Es wird unser weiteres Bestreben sein, die Fälle der bei uns operierten Mastoiditiden – soweit dies aus den Krankengeschichten ersichtlich ist – in verschiedene Gruppen einzuteilen und eine Erklärung für das Zustandekommen dieser Mastoiditiden sowie der aufgetretenen Komplikationen zu finden suchen. Dabei vergleichen wir die behandlungsmäßig verschiedenen Zeitabschnitte miteinander, d. h. die Jahre 1937–1940 ohne Chemotherapie, die Jahre 1940–1943 (*Lüscher* und *Iselin*) mit ausschließlicher Sulfonamidtherapie und die Jahre 1949–1952 mit Penicillinbehandlung bzw. mit andern Antibiotica in dem erwähnten Sinn. Poliklinische Fälle ohne Hospitalisation wurden von unserer Statistik ausgeschlossen.

In Tab. 1 sind die in die Klinik eingewiesenen Patienten mit akuter Mittelohrentzündung aufgeführt.

Tabelle 1

Anzahl der in die Klinik eingewiesenen Patienten mit akuter Mittelohrentzündung

Jahr	Fälle	Jahr	Fälle	Jahr	Fälle
1937	132	1941	143	1949	49
1938	153	1942	99	1950	47
1939	141	1943	85	1951	49
1940	176	1944	178	1952	44
	<u>602</u>		<u>505</u>		<u>189</u>

Als erstes bemerkenswertes Ergebnis ist der enorme Rückgang der eingewiesenen Otitiden zu verzeichnen. In der 4jährigen Periode ohne Chemotherapie wurden auf die Basler Klinik 602 Fälle von Otitis media acuta, in der Zeitspanne mit ausschließlicher Sulfonamidtherapie 505 Fälle und in derselben Zeitspanne mit Penicillin-

therapie 189 Fälle eingewiesen. Dies bedeutet einen Rückgang von 413 bzw. 316 Fällen für die zwei ersten Perioden im Vergleich zur Zeitspanne mit Penicillintherapie. Prozentual entsprechen diese Zahlen einem Rückgang von 16% für die Zeitspanne der ausschließlichen Sulfonamidtherapie, während der Rückgang der hospitalisationsbedürftigen akuten Otitiden für die Periode der Penicillintherapie 69% beträgt.

Dieser außerordentliche Rückgang ist mit aller Wahrscheinlichkeit auf die Wirksamkeit der Bio- und Chemotherapie in der Frühbehandlung der Otitis media acuta zurückzuführen, die auch bei heftigem Beginn unter der Behandlung besonders mit Penicillin einen so leichten Verlauf nimmt, daß der Arzt die Patienten nicht mehr zu hospitalisieren braucht. Wie schon von *Iselin* und *Lüscher* hervorgehoben wurde, dürfte eine Verschleierung des Krankheitsbildes mit der Vortäuschung eines leichten Verlaufes und einer schließlichen Spontanheilung, wie sie von *Scheibe* und *Politzer* selbst bei ausgesprochener Mastoiditis schon vor der Chemotherapie beschrieben wurde, keine entscheidende Rolle spielen. Dagegen hat die Penicillinbehandlung bei den *Infektionskrankheiten* auch eine wesentliche *prophylaktische Wirkung*, so daß es oft gar nicht mehr zur Otitis kommt und daher die Häufigkeit der begleitenden Otitis media abgenommen hat. Dies ist namentlich bei der früher sehr häufigen Scharlachotitis der Fall. So fanden *Weiss* und *Manheims* bei Scharlach in 25% der Fälle eine Otitis media vor der Anwendung von Sulfonamiden oder Antibiotica, während eine Mittelohrentzündung nur noch bei 15% von Scharlachfällen unter Sulfonamidtherapie auftrat. Seit der Anwendung des Penicillins weisen nur noch 2% der Scharlachkranken eine Otitis media auf.

Tab. 2 zeigt die Operationsfrequenz der eingelieferten Fälle von akuter Mittelohrentzündung.

Der Rückgang der hospitalisierten Patienten mit Mittelohrentzündungen wirkt sich auch auf die Operationsfrequenz aus, wie dies aus Tab. 2 ersichtlich ist. Obwohl der prozentuale Durchschnitt etwa demjenigen der Zeitspanne der Sulfonamidtherapie entspricht, ist die absolute Zahl der Operationen in den drei Zeitspannen von 230 auf 123 und schließlich auf 47 Operationen gesunken. Diese Zahlen zeigen, daß das Penicillin einen ganz bedeutenden Rückgang brachte, beträgt doch die Zahl der während der Penicillintherapie ausgeführten Mastoidektomien nur noch ca. $\frac{1}{5}$ derjenigen vor der Einführung von Sulfonamiden und Penicillin. Der heute noch hohe Prozentsatz der Operationsfrequenz von 26,3% bzw. 24,9% im Vergleich zu demjenigen anderer Autoren

Tabelle 2
Operationsfrequenz bei akuten Mittelohrentzündungen

Jahr	Akute Fälle	Operationen	Jahr	Akute Fälle	Operationen	Jahr	Akute Fälle	Operationen
1937	132	48	1941	143	34	1949	49	13
1938	153	71	1942	99	32	1950	47	11
1939	141	53	1943	85	28	1951	49	13
1940	176	58	1944	178	29	1952	44	10
	<u>602</u>	<u>230</u>		<u>505</u>	<u>123</u>		<u>189</u>	<u>47</u>
		(38,5%)			(26,3%)			(24,9%)

(*Gulsvik, Grebelius und Sjöberg, Riskaer und Ipsen u. a.*) ist, wie bereits erwähnt, auf die Tatsache zurückzuführen, daß diese Autoren aus ihren Statistiken Fälle mit bereits bestehender Mastoiditis sowie intrakraniellen Komplikationen ausgeschlossen haben. Da nach allgemeiner Ansicht Sulfonamide und Antibiotica auf den voll ausgebildeten Eiterherd der Mastoiditis, wie auf jeden anderen reifen Abszeß, nur noch eine ungenügende Wirkung haben und sie höchstens sterilisieren, aber mit Ausnahmen nicht zum Verschwinden bringen können, haben wir alle Fälle mit ausgesprochener Mastoiditis sofort mastoidektomiert und höchstens dann noch mit Antibiotica einen Versuch gemacht, wenn keinerlei Zeichen einer Knocheneinschmelzung bestanden und es sich um ein Frühstadium handelte. Wir sind deshalb mit der Operation auch nie zu spät gekommen, sofern der Patient noch vor eingetretener weiterer Komplikation zugewiesen wurde.

Tab. 3 gibt die Häufigkeit der intrakraniellen Komplikationen.

Die Zusammenstellung zeigt ebenfalls einen eindeutigen Rückgang der intrakraniellen Komplikationen. Obwohl wir auch hier ein ungefähr gleiches Ergebnis prozentual im Vergleich zur Zeit der Sulfonamidtherapie feststellen (4,2 bzw. 5,7%), ist die absolute Zahl dieser Komplikationen seit der Anwendung von Penicillin weiterhin stark zurückgegangen. Sie sank von 62 Fällen in der Periode vor der Chemotherapie und antibiotischen Therapie auf 21 zur Zeit der Sulfonamide und auf 11 in der Zeit des Penicillins. Diese Zahlen bedeuten einen Rückgang der intrakraniellen Komplikationen um $\frac{5}{6}$. Werden die Epiduralabszesse ausgeschlossen, so ergibt sich ein prozentual noch stärkeres Absinken der gefährlichen intrakraniellen Komplikationen von 18 auf 15 bis auf einen einzigen Fall während der Zeit der Penicillinbehandlung.

Tabelle 3
Häufigkeit der intrakraniellen Komplikationen (I. K.) bei akuter Mittelohrentzündung

Jahr	I. K.	Jahr	I. K.	Jahr	I. K.
1937	10	1941	3	1949	2
1938	18	1942	5	1950	4
1939	18	1943	6	1951	3
1940	16	1944	7	1952	2
	<u>62</u>		<u>21</u>		<u>11</u>
	(10,5%)		(4,2%)		(5,7%)

Wir möchten vorausschicken, daß von den oben erwähnten 11 intrakraniellen Komplikationen bei der akuten Otitis media einzig 4 mit Sulfonamiden oder Antibiotica vorbehandelt worden waren. Diese 4 Fälle, welche trotz Sulfonamiden oder Penicillin eine intrakranielle Komplikation aufwiesen, werden wir später noch eingehend behandeln.

In Tab. 4 werden die intrakraniellen Komplikationen nach ihrer Art aufgeteilt.

Während vor der Anwendung von Sulfonamiden oder Penicillin in einer Periode von 4 Jahren 42 Fälle einen Epiduralabszeß als Komplikation einer Otitis media acuta aufwiesen, wurden in der gleichen Zeitspanne nach der Einführung von Sulfonamiden nur 4 Fälle und in derjenigen mit Penicillinbehandlung 5 Fälle nachgewiesen. Daraus geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Chemo- und Biotherapie die Knocheneinschmelzung, also die Mastoiditis, in klinischem Sinn weitgehend zu verhindern vermag.

Auch die Zahl der Patienten mit isolierter Leptomeningitis hat mit der Penicillinbehandlung abgenommen. Aber die absolute Zahl von 5 bzw. 6 Fällen vor der Anwendung von Penicillin und von 3 Fällen in der Penicillinzeit ist so gering, daß sich daraus kein sicherer Schluß ziehen läßt. Immerhin zeigen auch große Statistiken ein ähnliches Verhalten. Eindeutig ist jedoch die Abnahme der Mortalität. Während vor der Chemotherapie alle 5 Patienten starben, mit Sulfonamiden von 6 deren 4 zur Abheilung kamen, ereignete sich bei den 3 Fällen der Penicillinzeit kein Todesfall mehr.

Die Zahl der Sinusthrombosen als alleiniger Komplikation beläuft sich in den Jahren 1937–1939 auf 1 Fall, während die zweite Periode keinen Fall von alleiniger Sinusthrombose aufweist und nur 1 Sinusthrombose in der gleich langen Periode unter Penicillinbehandlung nachgewiesen wurde.

Tabelle 4

Art der Komplikationen nach Otitis media acuta in den Jahren 1937–1944 und 1949–1952. * = Todesfälle

	Jahr											
	37	38	39	40	41	42	43	44	49	50	51	52
Epiduralabszeß:												
a) Hintere Schädelgrube	8	10	14	10	1	2	—	—	2	3	1	—
b) Mittlere Schädelgrube	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
c) Leptomeningitis	1*	1*	—	3*	1	2	2(1*)	1*	—	1	2	—
d) Sinusthromb. und otogene Sepsis	—	1*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Hirnabszeß:												
e) Temporalappen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
f) Kleinhirn	—	—	—	—	1*	—	—	—	—	—	—	—
g) Kombinationen	abc* ce*	acd* 2ac* ab ad	ad ab ce*	acd* ad ab	—	cd	acd* ad ab bc	ac 2ad 2ab	—	—	—	cd

Die Kombination von 2–3 otogenen intrakraniellen Komplikationen war mit 13 Fällen in der Zeit vor der Chemotherapie verhältnismäßig häufig und nahm bereits unter der Anwendung von Sulfonamiden auf 10 Fälle ab. Während der Periode der Penicillinbehandlung kam nur ein einziger Fall mit kombinierter intrakranieller Komplikation zur Beobachtung.

Während in den Jahren 1937–1940 vor der Einführung der Chemo- bzw. antibiotischen Therapie 17 Fälle infolge Otitis media acuta bzw. ihrer Komplikationen ad exitum kamen, wurden in den 4 Jahren unter Sulfonamidtherapie 4 Todesfälle verzeichnet. Seit der Anwendung von Penicillin wurde in den Jahren 1949–1952 kein Todesfall mehr nachgewiesen. Die Mortalität der akuten Mittelohrentzündung in den Jahren 1949–1952 betrug demnach 0%. Dieses bemerkenswerte Resultat verzeichnet ebenfalls *Gulsvik*, welcher bei 127 mit Penicillin behandelten Otitiden keinen Todesfall sah.

Alle vier Zusammenstellungen, die Frequenz der hospitalisierten Patienten mit akuter Mittelohrentzündung, die Operationsfrequenz und die Häufigkeit sowie das Verhalten der intrakraniellen Kom-

pplikationen lassen demnach die Schlußfolgerung zu, daß das Penicillin bzw. die Antibiotica gegenüber den Sulfonamiden noch einmal die Aussichten auf einen leichten und komplikationslosen Verlauf der akuten Mittelohrentzündung wesentlich erhöht haben und daß die Mortalität auf ein Minimum beschränkt wird. In einem gewissen Sinn zeigen unsere Zahlen auch, daß sich die Anwendung der Chemotherapie bzw. der Behandlung mit Antibiotica nun ganz allgemein eingebürgert hat. Daß dabei nicht etwa hauptsächlich ein spontan gutartiger Verlauf bzw. eine spontane Remission der akuten Mittelohrentzündungen in den letzten Jahren zugrunde liegt, zeigen unter anderem auch die Erfahrungen mit der Penicillinbehandlung der in den Jahren 1949–1952 eingelieferten 189 akuten Mittelohrentzündungen, die zum Teil einen ausgesprochen schweren Charakter hatten und von denen 142 Fälle komplikationslos zur Abheilung gebracht werden konnten. Selbst wenn zur Zeit die akute Mittelohrentzündung spontan gutartiger verlaufen sollte, ist es ganz unwahrscheinlich, daß nur dadurch ein solcher Rückgang herbeigeführt worden wäre. Auch spricht dagegen, daß dieselbe Erscheinung in allen Ländern mit systematischer Anwendung der Antibiotica gemacht wurde.

Eine besondere Besprechung erfordern die 47 Fälle mit Mastoiditis und teilweise intrakranieller Komplikation. Es drängt sich die Frage auf, warum es in diesen 47 Fällen zur Mastoiditis und in 11 davon zur intrakraniellen Komplikation kam.

In erster Linie ist hier die Vorbehandlung bezüglich Sulfonamiden und Antibiotica von Interesse, wie sie in Tab. 5 zusammengestellt ist.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, erhielten 29 von 47 Patienten, welche bei Eintritt in das Spital bereits eine Mastoiditis mit Einschmelzungsherden oder intrakranielle Komplikationen aufwiesen, also mehr als die Hälfte, weder Sulfonamide noch ein anderes Antibioticum. Eine nachträgliche Aufnahme der Chemotherapie bzw. eine Penicillinbehandlung wäre mit größter Wahrscheinlichkeit aussichtslos gewesen. Heilungen bei sicherer Mastoiditis sind im Schrifttum nur in vereinzelten Fällen bekannt. *Grebelius* und *Sjöberg* berichten über 2 Fälle von Mastoiditis mit röntgenologisch nachgewiesenem Einschmelzungsherd, welche unter Penicillin abgeheilt sind. Bei diesen 29 Mastoiditiden ohne vorherige spezifische Therapie wurde, wie bereits erwähnt, sofort operativ vorgegangen. Fast genau $\frac{2}{3}$ der in der Penicillinzeit eingelieferten Patienten mit Mastoiditis hatten demnach vorgängig keine spezifische Behandlung, und die Hauptursache der vorgekommenen Mastoiditiden ist

Tabelle 5

Vorbehandlung der Otitiden, welche zur Mastoiditis bzw. zur intrakraniellen Komplikation führten

	Keine Sulfonamide, keine Antibiotica	Sulfonamide	Penicillin	Penicillin + Sulfonamide	Andere Antibiotica
1949	6	2	2	3	—
1950	7	—	3	1	—
1951	11	—	1	1	—
1952	5	3	—	—	2
	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>2</u>

daher einer fehlenden Frühbehandlung mit Sulfonamiden oder Penicillin zuzuschreiben.

Von den 18 übrigbleibenden Mastoiditiden waren 5 mit Sulfonamiden, 6 mit Penicillin, 5 mit kombinierter Sulfonamid-Penicillin-Therapie und 2 mit einem andern Antibioticum vorbehandelt worden.

Nachfolgende Tabelle bringt eine Zusammenfassung der 18 Fälle, bei welchen wir an Hand der Krankengeschichten die Ursache für das Zustandekommen der Mastoiditiden trotz Chemo- oder Biotherapie zu erklären versuchten.

Wie dies aus den 18 Krankengeschichten, welche wir in der Tabelle 6 zusammengestellt haben, hervorgeht, ist die hauptsächlichste Ursache für das Auftreten einer Mastoiditis trotz Chemo- bzw. Biotherapie auf eine ungenügende bzw. zu spät einsetzende Behandlung zurückzuführen. Sulfonamidresistente Erreger konnten in unserer Statistik mehrmals nachgewiesen werden. Auf 160 in unserer Zusammenstellung erfaßte Fälle wurde eine Penicillinresistenz der Erreger nur in 2 Fällen gesehen, was einem Prozentsatz von 1,25 entspricht. Diese 2 Fälle sind jedoch nicht mit Sicherheit als penicillinresistent zu bezeichnen, da die Resistenzprüfung der Erreger gegen Penicillin nicht durchgeführt wurde und einzig der Krankheitsverlauf uns zu diesem Schluß geführt hat.

Eine sichere Unwirksamkeit von Penicillin fanden wir jedoch immerhin bei jenen Fällen, bei welchen bereits vor der Aufnahme der Therapie eine Knocheneinschmelzung bestand.

Eine Verschleierung des Krankheitsbildes durch spät einsetzende antibiotische Therapie wurde in den Jahren 1949–1952 in 2 Fällen beobachtet. Dies entspricht bei 189 Fällen einem Prozentsatz von 1,09. Bei beiden wurde jedoch die Mastoidektomie unter strenger klinischer Beobachtung und röntgenologischer Kontrolle rechtzeitig vorgenommen.

Tabelle 6
Vorbehandelte Fälle

Fall	Komb.-Therapie Sulfonamide + Penicillin	Nur Sulfonamide	Nur Penicillin	Art der internen Medikation	Andere Anti- biotica
1		zu spät			
2		ungenügend			
3		ungenügend			
4		resistent			
5		ungenügend			
6	Sulfonamidresist. Penic. zu spät				
7	Sulfonamidresist. Penic. ungenügend				
8	Sulf. zu spät Penic. zu spät				
9	Sulfonamidresist. Penic. zu spät				
10	Sulf. ungenügend Penic. ungenügend				
11			zu spät		
12			zu spät		
13			ungenügend		
14			zu spät		
15			resistent (Tbc.)		
16			ungenügend		
17				zu spät	
18					zu spät

Zusammenfassend können wir an Hand unserer Statistiken den Schluß ziehen, daß die Mastoiditiden, welche im heutigen Zeitalter der antibiotischen Therapie noch auftreten, zum großen Teil auf eine ungenügende bzw. zu spät eingesetzte Penicillin- oder antibiotische Therapie zurückzuführen sind. Diese Ansicht wird ebenfalls von *Björk* geteilt. Dieser Autor beschreibt eine Anzahl Fälle von Otitis media acuta, bei welchen fast ausnahmslos Komplikationen auf eine verspätete Behandlung zurückgeführt werden können.

Aus unserer Arbeit geht hervor, daß die Penicillinbehandlung bei der akuten Mittelohrentzündung bedeutend wirksamer ist als die Sulfonamidtherapie. Vergleicht man die Wirkungsspektren der beiden Mittel mit den häufigsten Erregern der Otitis media acuta, so

ist diese Ueberlegenheit leicht erklärlich. Nach den Ausführungen von *Gulsvik* fand dieser bei der bakteriologischen Untersuchung von 127 akuten Mittelohrentzündungen folgende Erreger:

<i>Streptococcus haemolyticus</i>	40,6 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	18,04%
<i>Pneumococcus III</i>	7,77%
<i>Pneumococcus</i>	11,53%
<i>Staphylococcus albus</i>	6,02%
Andere	16,04%

Die Ueberlegenheit des Penicillins gegenüber den Sulfonamiden zeigt sich besonders in seiner Wirksamkeit gegenüber den Staphylokokken-Otitiden, welche meistens gegen Sulfonamide resistent sind. Unsere Statistik weist mehrere solcher Fälle von Staphylokokken-Mastoiditiden auf, welche ergebnislos mit Sulfonamiden vorbehandelt worden waren.

Penicillin ist den Sulfonamiden ebenfalls in seiner Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken und anaeroben Streptokokken überlegen.

Zur wirkungsvollen und gezielten Behandlung der schweren Otitis media acuta ist es seit der Entdeckung der Chemotherapeutica und der Antibiotica von Wichtigkeit, sobald als möglich eine bakteriologische Untersuchung zur Feststellung der Erreger vorzunehmen. Auf der Basler Klinik wird heute bei jeder schweren Otitis media acuta auch eine Resistenzprüfung vorgenommen, obwohl wir uns im klaren sind, daß eine Resistenz in vitro keineswegs immer derjenigen in vivo entspricht, und daher für die Beurteilung bei der antibiotischen Therapie der klinische Verlauf immer ausschlaggebend ist. *Thurin* ist ebenfalls von der Wichtigkeit der Resistenzprüfung überzeugt. Seiner Ansicht nach sollte bei jeder trotz Penicillinbehandlung sich verzögernden Otitis media acuta eine bakteriologische Untersuchung mit anschließender Resistenzprüfung durchgeführt werden. Nach *Lüscher* sowie andern Autoren wie *Puntney*, *Barret* u. a. kann eine Resistenz der Erreger gegenüber dem angewandten Mittel angenommen werden, falls eine eindeutige Besserung der Mittelohrentzündung nicht innerhalb von 4–5 Tagen nach Beginn der antibiotischen bzw. chemotherapeutischen Behandlung eintritt. Bei den uns heute zur Verfügung stehenden zahlreichen antibiotischen Mitteln ist es fast immer möglich, den penicillinresistenten Erreger zu vernichten.

Nach unseren eigenen Erhebungen spielt die Penicillinresistenz heute noch eine kleine Rolle. Auf ein Krankengut von 189 Fällen von Otitis media acuta konnten wir nur 2 penicillinresistente Fälle nachweisen.

Auf die Gefahren der Verschleierung durch Penicillin in der Behandlung der Otitis media acuta haben verschiedene Autoren hingewiesen (*McKenzie, Popper, Lüscher, Barret* u. a.). *Barret* beschreibt einige Fälle von Verschleierung des Krankheitsbildes unter Penicillinbehandlung, namentlich das Auftreten von intrakraniellen Komplikationen, ohne jedoch vorher die typischen Zeichen der Mastoiditis aufgewiesen zu haben.

An Hand unserer Aufstellung kommen wir jedoch zum Schluß, daß diese Verschleierung, soweit unter Verschleierung das Verschwinden der typischen Krankheitsbilder verstanden wird, keine wesentliche Rolle spielt. Unsere Erhebungen über eine Periode von 4 Jahren mit 189 akuten Mittelohrentzündungen zeigten nur 2 Fälle, bei welchen das Krankheitsbild durch die antibiotische Therapie eine eindeutige Verschleierung aufwies. Zu diesem Schluß gelangen ebenfalls *Grebelius* und *Sjöberg*, welche bei 366 mit Penicillin behandelten Fällen keinen Fall mit Verschleierung nachweisen konnten. *Rasquin* fand ebenfalls bei 36 mit Penicillin behandelten akuten Mittelohrentzündungen keinen Fall von Verschleierung. Allerdings hinken auch bei der antibiotischen Therapie der Otitis media acuta die pathologisch-anatomischen Heilungsvorgänge hinter der klinischen Besserung des Krankheitsbildes her, was sich in einer rasch abgeschwächten Symptomatologie geltend macht, und bei der Beurteilung zu berücksichtigen ist. Dies ist besonders der Fall in den späteren Stadien der akuten Mittelohrentzündungen, in denen die Häufigkeit der Mastoiditis rasch zunimmt.

Wie wir dies mehrfach in unserer Arbeit hervorgehoben haben, sind sowohl Penicillin als auch andere Antibiotica in einer ausgesprochenen Mastoiditis wirkungslos. Wir sind der gleichen Auffassung wie *Babakr*, daß von einer Mastoiditis erst dann gesprochen werden sollte, wenn eine Knocheneinschmelzung stattgefunden hat. Bei diesen Fällen ist die Aufnahme einer Penicillin- bzw. einer antibiotischen Behandlung fast immer nutzlos.

Deshalb rät auch *Lüscher* von der Penicillintherapie im späteren Verlauf einer Otitis media acuta ab, außer der Patient stehe in strenger klinischer Beobachtung und weise keine Zeichen einer Mastoiditis mit Knocheneinschmelzung auf. Bei solchen Fällen empfehlen *Grebelius* und *Sjöberg* die routinemäßige Vornahme von Röntgenbildern zur Erfassung des richtigen Zeitpunktes zur operativen Indikationsstellung. *Zack* weist ebenfalls auf die Wichtigkeit der Erfassung der Knocheneinschmelzung trotz geringer Symptomatologie unter Penicillinbehandlung hin. Alle diese Autoren sind daher der Ansicht (auch *Herell, Williams* u. a.), daß Penicillin bei

bereits bestehendem Einschmelzungsherd nicht herangezogen werden soll, da es nutzlos, ja wegen der möglichen Verschleierung sogar gefährlich sein kann, sondern daß nach wie vor die Mastoidektomie die Methode der Wahl ist. Die antibiotische Behandlung ist auf jeden Fall kein Ersatz für die Mastoidektomie.

Durch die vorliegende Arbeit kommen wir zum Schluß, daß jede schwere Otitis media acuta so früh als möglich antibiotisch behandelt werden soll. Die Behandlung soll sofort mit großen Dosen beginnen. *Gulsvik* zeigt in Uebereinstimmung mit den hier dargelegten eigenen Erfahrungen, daß bei einer zu niedrigen Dosierung von Penicillin ein hoher Prozentsatz von Fällen auf das Antibiotikum nicht anspricht, und daß trotz seiner Anwendung sich in einer relativ großen Anzahl von akuten Mittelohrentzündungen wegen zu niedriger Dosierung eine Mastoiditis entwickelt. *Piquet* und *Leroux-Robert* weisen auf die Gefahren eines Rezidivs bei ungenügender Dosierung oder zu kurzer Penicillintherapie hin. Die Behandlungsdauer soll in jedem Fall individuell und dem klinischen Bild angepaßt sein.

Als Nebenerscheinungen des Penicillins sind heute einzig die allergischen Reaktionen bekannt, die allerdings ausnahmsweise sehr schwer verlaufen und mit dem Tode enden können (*Kern* und *Wimberley*). Die Fälle, welche eine Allergie gegen Penicillin aufweisen, sind zur Zeit noch relativ selten und spielen keine wesentliche Rolle, auf jeden Fall sind sie nicht so bedeutungsvoll, daß wegen ihnen das Penicillin zu Gunsten der Sulfonamide aufgegeben werden sollte. Jedoch gelten alle Vorsichtsmaßregeln, die heutzutage bei einer Penicillinbehandlung getroffen werden, ebenfalls bei der Behandlung der akuten Mittelohrentzündung. Andere Antibiotica weisen zum Teil schwerere und unangenehmere Nebenerscheinungen auf und sollten nur bei Resistenz der Erreger gegenüber Penicillin angewandt werden.

Die gezielte antibiotische Frühbehandlung führt dazu, daß die Mastoiditis sowie die intrakraniellen Komplikationen im otologischen Krankengut nur noch verhältnismäßig selten angetroffen werden.

Zusammenfassung. 1. In unserer Arbeit haben wir den Vergleich zwischen den Jahren 1937–1940 als Zeit vor der Sulfonamidbehandlung, und den Jahren 1941–1944 als Zeit der ausschließlichen Sulfonamidtherapie sowie der Jahre 1949–1952 als Zeit der antibiotischen Therapie vorwiegend mit Penicillin bei der akuten Mittelohrentzündung gezogen. Unsere Statistik erfaßte 602 Fälle von Otitis media acuta bzw. deren Komplikationen, in den ersten 4

Jahren, während 505 Fälle unter Chemotherapie standen und 189 mit Penicillin behandelt wurden.

2. Es ist interessant festzustellen, daß die Hospitalisationsbedürftigen Otitiden zwischen den zwei ersten Perioden keinen wesentlichen Rückgang aufwiesen, während in der Zeit der Penicillinbehandlung ein starker Rückgang der Mittelohrentzündungen, welche in die Klinik eingewiesen werden mußten, stattfand.

3. Die Operationsfrequenz der Otitis media acuta war zwischen der ersten und zweiten Periode um 32% zurückgegangen. Ein weiterer prozentualer Rückgang konnte in der dritten Periode nicht mehr nachgewiesen werden. Die prozentuale Operationsfrequenz ist zwischen der Zeit der Chemotherapie und derjenigen der Penicillinbehandlung ungefähr gleich geblieben. Jedoch ging die absolute Zahl der Mastoidektomien von 123 auf 47 zurück.

4. Während die intrakraniellen Komplikationen zwischen der ersten und zweiten Periode von 10,5% auf 4,2% abgesunken waren, blieb zwischen der zweiten und dritten Periode der Prozentsatz sozusagen unverändert. Auch hier zeigte sich jedoch ein starker zahlenmäßiger Rückgang, welcher in den drei Perioden 62, 21 und 11 betrug.

5. Die Häufigkeit der Epiduralabszesse, welche seit der Anwendung der Sulfonamide in der Behandlung der akuten Mittelohrentzündungen ganz bedeutend zurückgegangen war, erfuhr keinen Rückgang seit der Anwendung des Penicillins. Die Zahl der otogenen Lepromeningitiden war in den Jahren vor der Chemotherapie und in denjenigen der Sulfonamidbehandlung gleich geblieben, nahm jedoch seit der Anwendung von Penicillin stark ab. Seit der Einführung des Penicillins erfuhren auch die schweren kombinierten Komplikationen einen bedeutenden Rückgang.

6. Wie dies bereits bei der Chemotherapie der Fall war, erweisen sich die Mastoiditiden mit nachweisbarer Knocheneinschmelzung im ganzen auch gegen Penicillin resistent. Penicillin in der Behandlung einer Mastoiditis oder bei Verdacht auf eine solche ist wegen der Gefahr der Verschleierung kontraindiziert.

7. Vor der Entdeckung der Sulfonamide betrug die Mortalität infolge intrakranieller Komplikationen noch 17 Fälle, seit der Anwendung von Sulfonamiden wurden noch 4 Todesfälle verzeichnet. Seit der ausschließlichen Penicillintherapie ist die Mortalität infolge intrakranieller otogener Komplikationen praktisch auf Null abgefallen.

8. Die ausschließliche Penicillintherapie ist der Chemotherapie mit Sulfonamiden eindeutig überlegen. Mastoiditiden, welche sich

heute noch entwickeln, sind in der Regel auf eine zu spät eingesetzte resp. ungenügende Penicillintherapie bzw. Behandlung mit Antibiotica zurückzuführen.

9. Penicillin soll bei jeder schweren Mittelohrentzündung als Frühbehandlung in genügender Dosierung verabreicht werden. Bakteriologische Untersuchung und Resistenzprüfung gehören soweit möglich zur Behandlung.

10. Penicillinresistenz wurde in 4 Jahren einzig bei 2 Fällen beobachtet.

11. Bei richtiger Frühbehandlung ist die Gefahr der Verschleierung gering.

12. Ueber die Anwendung anderer Antibiotica in der Behandlung der akuten Mittelohrentzündung verweisen wir auf unsere vorangehenden Ausführungen.

Barrett, S. H.: Ann. Otol. (St. Louis) **56**, 134 (1947). – *Björk, H.*: Nord. Med. **43**, 480 (1950). – *Grebelius, N.*, und *Sjöberg, A.*: J. Laryng. **63**, 286 (1949). – *Gulsvik, A.*: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **95**, 184 (1951). – *Herell, W. E.*: Penicillin and other antibiotic agents. S. 134ff. Verlag W. B. Saunders Comp., Philadelphia und London 1945. – *House, H. E.*: Arch. Otolaryng. (Chicago) **43**, 371 (1946). – *Huseby, I.*, und *Windersen, L.*: T. norske Laegeforen. **71**, 116 (1951). – *Kern, R. A.*, und *Wimberley, N. A.*: Amer. J. med. Sci. **226**, 357 (1953). – *Lüscher, E.*: Lehrbuch der Ohrenheilkunde. Springer-Verlag, Wien 1952. – *Lüscher, E.*, und *Stöcklin, W.*: Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) **9**, 96 (1947). – *Lüscher, E.*, und *Iselin, H.*: Schweiz. med. Wschr. **77**, 133 (1947). – *McKenzie, W.*: Lancet **2**, 63 (1951). – *Piquet und Leroux-Robert*: La pénicilline en ORL. Rapport du Congrès ORL français 1947. – *Politzer, A.*: zit. nach Scheibe. – *Popper, J.*, Wien. klin. Wschr. **1949**, 427. – *Puntney, F. J.*: Arch. Otolaryng. (Chicago) **41**, 247 (1945). – *Rasquin, P.*: Ann. Oto-laryng. (Paris) **67**, 172 (1950). – *Riskaer, N.*, und *Ipsen, J.*: Acta oto-laryng. (Stockh.) **37**, 230 (1949). – *Scheibe, A.*: Passow-Schäfers Beitr. **2**, 1 (1908). – *Thumin, M.*: Laryngoscope **59**, 1133 (1949). – *Weiss, J. A.*, und *Manheims, P. J.*: Nav. med. Bull. (Wash.) **46**, 1711 (1946). – *Williams, H. L.*: Year Book of Eye, Ear etc. **1945**, S. 379. – *Zack, L. R.*: Vestn. Oto-rino-laring. **13**, 86 (1951).

